

ENTERIC SOFT CAPSULE**Publication Number:** 61-207328 (JP 61207328 A) , September 13, 1986**Inventors:**

- YAMAGUCHI HIROSHI
- URUSHIZAKI FUMIO
- NARA MASATO
- OTSUKI TOMOHIRO
- AOKI RITSUKO
- HAYASHI KAZUO
- HOSOI TOMIYA
- MURAYAMA HIROSHI

Applicants

- TAISHO PHARMACEUT CO LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 60-047965 (JP 8547965) , March 11, 1985**International Class (IPC Edition 4):**

- A61K-009/48

JAPIO Class:

- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)

Abstract:

PURPOSE: To provide an enteric soft capsule soluble completely in the intestines and producible in a safe working environment, by coating the surface of a gelatin soft capsule with a water-soluble crosslinkable polysaccharide which can be crosslinked with a specific cation.

CONSTITUTION: An enteric soft capsule can be produced by coating the surface of a gelatin soft capsule with a water-soluble crosslinkable polysaccharide which can be crosslinked with ≥ 2 -valent cations, preferably calcium ion. the gelatin soft capsule may be undried gelatin soft capsule or dried gelatin soft capsule. The crosslinkable polysaccharide is preferably sodium alginate, low-methoxyl pectin, etc. The coating film can be formed by immersing a gelatin soft capsule in an aqueous solution of the above polysaccharide and then immersing in an aqueous solution containing the above cation. A soft capsule having excellent enteric function can be produced without using an organic solvent. (From: *Patent Abstracts of Japan*, Section: C, Section No. 402, Vol. 11, No. 43, Pg. 23, February 07, 1987)

JAPIO

© 2005 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 1993228

BEST AVAILABLE COPY

⑪ 公開特許公報 (A)

昭61-207328

⑤Int.Cl.⁴
A 61 K 9/48識別記号
厅内整理番号

6742-4C

⑬公開 昭和61年(1986)9月13日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④発明の名称 腸溶性軟カプセル

⑪特願 昭60-47965
⑫出願 昭60(1985)3月11日

⑬発明者	山 口 洋	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑬発明者	漆 崎 文 男	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑬発明者	奈 良 正 人	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑬発明者	大 機 智 宏	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑬発明者	青 木 律 子	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑬発明者	林 一 雄	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑬発明者	細 井 富 也	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑬発明者	村 山 普	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑭出願人	大正製薬株式会社	東京都豊島区高田3丁目24番1号	
⑮代理人	弁理士 福村 直樹	東京都豊島区高田3丁目24番1号	

明細書

1. 発明の名称

腸溶性軟カプセル

2. 特許請求の範囲

(1) ゼラチン軟カプセルの表面を、2価以上の陽イオンで水溶性の架橋性多糖類を架橋してなる皮膜で被覆することを特徴とする腸溶性軟カプセル。

(2) 前記ゼラチン軟カプセルが未乾燥ゼラチン軟カプセルである前記特許請求の範囲第1項に記載の腸溶性軟カプセル。

(3) 前記ゼラチン軟カプセルが乾燥ゼラチン軟カプセルである前記特許請求の範囲第1項に記載の腸溶性軟カプセル。

(4) 前記皮膜が、前記ゼラチン軟カプセルを前記架橋性多糖類の水溶液に浸漬した後、前記陽イオンを有する水溶液に浸漬することにより、形成される前記特許請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の腸溶性皮膜化ゼラチン軟カプセル。

(5) 前記架橋性多糖類が、アルギン酸ナトリウムである前記特許請求の範囲第1項乃至第4項のいずれかに記載の腸溶性軟カプセル。

(6) 前記架橋性多糖類が、低メトキシルベクチンである前記特許請求の範囲第1項乃至第4項のいずれかに記載の腸溶性軟カプセル。

(7) 前記陽イオンが、カルシウムイオンである前記特許請求の範囲第1乃至第6項のいずれかに記載の腸溶性軟カプセル。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、腸溶性軟カプセルに関し、更に詳しくは、ゼラチンカプセルを完全な腸溶性にすると共に安全性の大きな作業環境により製造するとのできる腸溶性軟カプセルに関する。

[従来の技術]

従来、腸溶性軟カプセルには、腸溶性物質単独でカプセル化したもの、腸溶性物質とゼラチンとを混合してカプセル化したもの、およびゼラチン軟カプセルに腸溶性物質をコーティングしたもの

がある。その中でも、ゼラチン軟カプセルの表面に腸溶性物質で皮膜を形成した腸溶性軟カプセルとして、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート等のようなカルボキシアルキセルロース誘導体、あるいは(メタ)アクリル酸と(メタ)アクリル酸エステルとからなる、遊離カルボキシル基を有する多塩基性ビニル重合体【たとえば商品名オイドラギッド(ローム アンド ファーム社製)として商業的に入手可能】をゼラチン軟カプセルの表面にコーティングしたもの(特開昭59-88420号公報参照、Pharmazie, Vol. 39, No. 4, p 275~276, 1984等参照)がある。

【発明が解決しようとする問題点】

ゼラチン軟カプセルの表面に腸溶性物質の皮膜を形成する従来の方法には、次のような問題点がある。すなわち

(1) 腸溶性物質の皮膜をコーティングする際の溶媒として有機溶媒たとえばアルコール、アセト

前記問題点を解決するために、この発明者が鋭意研究した結果、特定の陽イオンで架橋する水溶性の架橋性多糖類でゼラチン軟カプセルの表面を被覆すると、前記目的を達成することができることを見出してこの発明に到達した。

すなわち、前記目的を達成するこの発明の概要は、ゼラチン軟カプセルの表面を、2価以上の陽イオンで水溶性の架橋性多糖類を架橋してなる皮膜で被覆してなることを特徴とする腸溶性軟カプセルである。

前記ゼラチン軟カプセルは、ゼラチンを主体としてこれにグリセリン、ソルビドール等の保水剤を加えて所定の含水率のカプセルとなるように調製されたものであればどのようであっても良く、その製造方法には限定がなく、たとえば気中落下方式および液中落下方式のいずれにより製造されたものであっても良い。また、前記ゼラチン軟カプセルは、乾燥ゼラチン軟カプセルであっても、未乾燥ゼラチン軟カプセルであっても良い。さらに、このゼラチン軟カプセルは、その内部に充填

ン、塩化メチレン等を使用するので、ゼラチン表面と皮膜との界面での接着不良を生じ易い。

(2) 腸溶性物質の皮膜をコーティングする際の溶媒としてアルコール以外の有機溶媒を使用すると、皮膜中に有機溶媒が残存することがあり、腸溶性軟カプセルの安全性を確保することができない。

(3) 腸溶性物質の皮膜をコーティングする際の溶媒として有機溶媒を使用すると、その有機溶媒の回収工程を設けなければならないし、作業環境が汚染しないような手段や、火災爆発の危険防止手段を設けたりしなければならない。

この発明は前記事情に基づいてなされたものである。

この発明の目的は、有機溶媒を使用することなく製造することができると共に特別な手段を設けなくても安全な作業環境の下で製造することができる、優れた腸溶性機能を有する腸溶性軟カプセルを提供することを目的とすることがある。

【前記問題点を解決するための手段】

する内容物についても限定が無く、医薬物質が配合されている油性液、顆粒物、粉剤等いずれであっても良く、このようなものとして、たとえばビタミンE含有の油性液を充填したソフトゼラチンカプセルが挙げられる。もっとも、胃で副作用を有する薬物を含有する製剤として、この腸溶性ゼラチン軟カプセルを使用する場合、ゼラチン軟カプセルは、通常、市販されているもので十分であるが、コーティングの作業性を考慮すると、壁膜のゼラチン層の厚みがあまり薄くないカプセルが好ましい。

前記架橋性多糖類とは、後述する2価以上の陽イオンにより架橋して硬化する水溶性の多糖類を言う。このような多糖類として、たとえば、細胞間粘質多糖類、D-ガラクツロン酸の α -1, 4結合からなる酸性多糖類等が挙げられ、さらに具体的には、たとえば、アルギン酸ナトリウム、カルシウム含有アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸アンモニウム、カラギーナントリウム、カラギーナンカリウム、低メトキ

シルベクチン等が挙げられる。これらの中でも、アルギン酸ナトリウム、低メトキシルベクチン等が好ましい。また低メトキシルベクチンは、その分子量が50,000～150,000、特に100,000～150,000であるのが好ましく、またエステル化度が20～45%、特に25～30%であるのが好ましい。

前記2価以上の陽イオンとは、生理学的に許容できる金属イオンであって、たとえば、カルシウムイオン、銅イオン、第1鉄イオン、第2鉄イオン、亜鉛イオン、バリウムイオン、アルミニウムイオン等が挙げられ、特に好ましいのは、カルシウムイオンである。

前記カルシウムイオンを付与する化合物としては、塩化カルシウム、酢酸カルシウム、水酸化カルシウム、第一リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウム等の水溶性カルシウム塩等が挙げられ、これらの中でも好ましいのは塩化カルシウムである。

前記2価以上の陽イオンにより前記架橋性多糖

また、前記陽イオン水溶液の陽イオン濃度は、通常1～20%であり、好ましくは1～5%である。

この陽イオン水溶液にゼラチン軟カプセルを投漬する時間は、通常数秒～5分であり、好ましくは1～3分程度である。

前記架橋性多糖類水溶液にゼラチン軟カプセルを投漬すると、ゼラチン軟カプセルの表面に、架橋性多糖類がゲル状となって付着する。次いでこのゼラチン軟カプセルを陽イオン水溶液に投漬すると、ゲル状に付着していた架橋性多糖類が陽イオンによって架橋して、腸溶性の皮膜がゼラチン軟カプセルの表面に形成されることとなり、前記陽イオン水溶液から引き上げたゼラチン軟カプセルを乾燥すると、腸溶性軟カプセルが得られる。

なお、腸溶性皮膜の厚さ、溶解時間を調節するために、ゼラチン軟カプセルの、前記架橋性多糖類水溶液への投漬→陽イオン水溶液への投漬→乾燥の工程を適宜の回数繰返しても良い。さらに、

類が架橋してなる皮膜は、次のようにしてゼラチン軟カプセルの表面に形成することができる。

すなわち、架橋性多糖類を溶解した架橋性多糖類水溶液に前記ゼラチン軟カプセルを投漬し、次いで、前記架橋性多糖類水溶液から取り出したゼラチン軟カプセルを、前記2価以上の陽イオンを有する陽イオン水溶液に投漬し、その後、ゼラチン軟カプセルを取り出してこれを乾燥する。

この架橋性多糖類水溶液における前記架橋性多糖類の濃度は、架橋性多糖類の種類により相違し、また適宜に実験的に決定することができるが、架橋性多糖類としてアルギン酸ナトリウムを使用する場合、その濃度は、通常0.5～10重量%であり、好ましくは1～5重量%であり、架橋性多糖類として低メトキシルベクチンを使用する場合、その濃度は、通常1～30重量%であり、好ましくは5～15重量%である。

この架橋性多糖類水溶液にゼラチン軟カプセルを投漬する時間は、通常数秒～5分であり、好ましくは0.5～3分である。

この腸溶性皮膜の溶解時間の調節は、前記架橋性多糖類水溶液に後述の助剤を配合し、この助剤の配合量を適宜に増減することにより行なうことことができる。

前記助剤とは、ゼラチン軟カプセルの外周に形成される皮膜の性状を改善するものであり、前記皮膜に可塑性を付与し、溶解速度のコントロールをするものである。このような助剤として、たとえば、水溶性多価アルコール類、グリセロール脂肪酸エステル類、アセチル化モノグリセリド類、フタル酸エステル類、クエン酸エステル類等が挙げられ、好ましいのは、グリセロール、エリスリトール、アラビトール、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレングリコール、およびポリエチレングリコール等の2～6価の多価アルコール、並びにアセチン、ジアセチン、トリアセチン等のグリセロール脂肪酸エステル等である。

前記架橋性多糖類水溶液への前記助剤の配合量は、通常1～20重量%、好ましくは5～10重

第1表

試料	局方第1液	局方第2液
1	2時間以上溶解せず。	1.2分で崩壊
2	同上	1.5分で崩壊
3	同上	2.1分で崩壊
4	同上	3.8分で崩壊
5	同上	4.2分で崩壊
6	同上	5.1分で崩壊

量%である。

【作用】

この発明に係る腸溶性軟カプセルは、水および局方第1液には容易に溶解せず、局方第2液には容易に溶解する性質を有する。

次に、試験例を挙げてこの発明の作用を具体的に説明する。

（試験例）

後述の実施例1～6で得た腸溶性軟カプセルを試料1～6とし、これらにつき、第10改正日本薬局方の崩壊試験をした。

その結果を第1表に示す。

（以下、余白）

【発明の効果】

この発明によると、局方第1液にはたとえば2時間以内には容易に溶解することができなく、局方第

2液には短時間で溶解する優れた腸溶性を有する腸溶性軟カプセルを提供することができる。

また、この腸溶性軟カプセルは、有機溶媒を一切使用しないで製造されるので、従来のように有機溶媒の回収工程を設けたり、作業環境の汚染防止、あるいは火災・爆発の危険防止の手段等を設ける必要がなく、安全に製造することができる。

さらに、この腸溶性軟カプセルは、ゼラチン軟カプセルを架橋性多糖類の水溶液に浸漬し、次いで陽イオン含有の水溶液に浸漬することにより、架橋性多糖類を架橋し、耐湿性の皮膜を形成するので、ゼラチン軟カプセルの表面と前記皮膜との界面での接着を良好にすることができます。

【実施例】

以下、実施例を示してこの発明を更に具体的に示す。なお、この発明は、この実施例に限定されるものでないことは言うまでも無い。

（実施例1）

未乾燥ゼラチン軟カプセルを濃度1%のアルギン酸ナトリウム水溶液に1分間浸漬してから、これを取り出し、次いで、濃度5%の塩化カルシウム水溶液に1分間浸漬して、ゼラチン軟カプセルの表面に付着するアルギン酸ナトリウムをゲル化した。前記塩化カルシウム水溶液から取り出したカプセルを室温で乾燥することにより、この発明に係る腸溶性軟カプセルを得た。

この腸溶性軟カプセルの径は、4.0mmであった。

（実施例2）

未乾燥ゼラチン軟カプセルを濃度2%のアルギン酸ナトリウム水溶液に0.5分間浸漬してから、これを取り出し、次いで、濃度3%の塩化カルシウム水溶液に0.5分間浸漬して、ゼラチン軟カプセルの表面に付着するアルギン酸ナトリウムをゲル化した。前記塩化カルシウム水溶液から取り出したカプセルを室温で乾燥することにより、この発明に係る腸溶性軟カプセルを得た。

この腸溶性軟カプセルの径は、3.0mmであった。

(実施例3)

乾燥ゼラチン軟カプセルを濃度2.5%のアルギン酸ナトリウム水溶液に1分間浸漬してから、これを取り出し、次いで、濃度4%の塩化カルシウム水溶液に0.5分間浸漬して、ゼラチン軟カプセルの表面に付着するアルギン酸ナトリウムをゲル化した。前記塩化カルシウム水溶液から取り出したカプセルを室温で乾燥することにより、この発明に係る腸溶性軟カプセルを得た。

この腸溶性軟カプセルの径は、3.0mmであった。

(実施例4)

未乾燥ゼラチン軟カプセルを濃度3%のアルギン酸ナトリウム水溶液に1分間浸漬してから、これを取り出し、次いで、濃度5%の塩化カルシウム水溶液に1分間浸漬して、ゼラチン軟カプセル

乾燥ゼラチン軟カプセルを濃度5%のアルギン酸ナトリウム水溶液に3分間浸漬してから、これを取り出し、次いで、濃度5%の塩化カルシウム水溶液に2分間浸漬して、ゼラチン軟カプセルの表面に付着するアルギン酸ナトリウムをゲル化した。前記塩化カルシウム水溶液から取り出したカプセルを室温で乾燥することにより、この発明に係る腸溶性軟カプセルを得た。

この腸溶性軟カプセルの径は、3.0mmであった。

(実施例7)

未乾燥ゼラチン軟カプセルを濃度10%の低メトキシルペクチン(エステル化度:25%、分子量:150,000)水溶液に1分間浸漬してから、これを取り出し、次いで、濃度5%の塩化カルシウム水溶液に1分間浸漬して、ゼラチン軟カプセルの表面に付着する低メトキシルペクチンをゲル化した。前記塩化カルシウム水溶液から取り出したカプセルを室温で乾燥することにより、この

の表面に付着するアルギン酸ナトリウムをゲル化した。前記塩化カルシウム水溶液から取り出したカプセルを室温で乾燥することにより、この発明に係る腸溶性軟カプセルを得た。

この腸溶性軟カプセルの径は、1.0mmであった。

(実施例5)

乾燥ゼラチン軟カプセルを濃度4%のアルギン酸ナトリウム水溶液に2分間浸漬してから、これを取り出し、次いで、濃度5%の塩化カルシウム水溶液に2分間浸漬して、ゼラチン軟カプセルの表面に付着するアルギン酸ナトリウムをゲル化した。前記塩化カルシウム水溶液から取り出したカプセルを室温で乾燥することにより、この発明に係る腸溶性軟カプセルを得た。

この腸溶性軟カプセルの径は、5.0mmであった。

(実施例6)

発明に係る腸溶性軟カプセルを得た。

この腸溶性軟カプセルの径は、4mmであった。なお、この腸溶性軟カプセルは、第10改正日本薬局方の崩壊試験によると、局方第2液での崩壊時間は、1.3分であった。

特許出願人

大正製薬株式会社

代理人

弁理士 福村直樹

